INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°43

BUSCA REALIZADA EM 2 DE JUNHO DE 2020

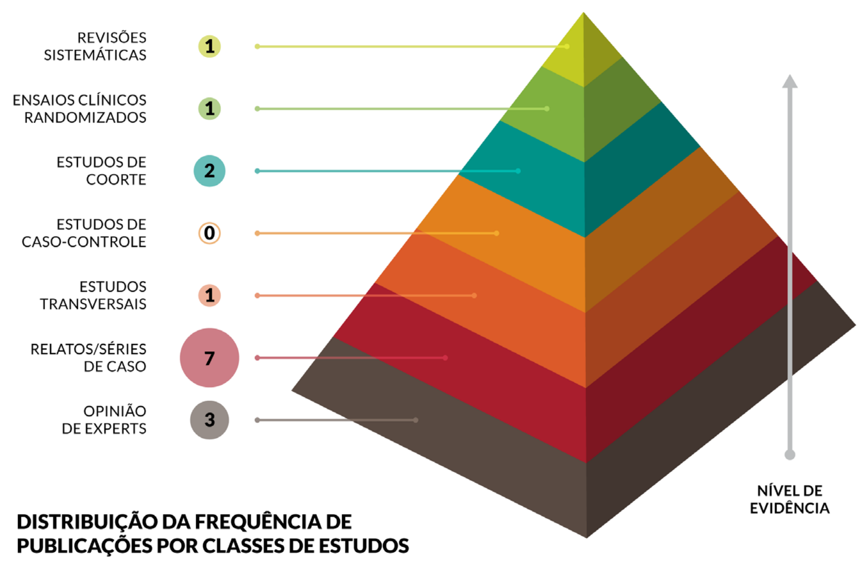
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 15 ARTIGOS E 14 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:



DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

REMDESIVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA \ BRASIL

Nesta revisão sistemática, desenvolvida pela *Oxford-Brazil EBM Alliance*, os autores procuraram identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre os efeitos do remdesivir no tratamento de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Por meio de uma busca em 4 bases de dados gerais, (Cochrane Library, Embase, MEDLINE-PubMed e MedRxiv), 1 base de literatura cinzenta (Opengrey) e 2 bases de registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov e WHO Trial Registry Network: COVID-19 studies from the ICTRP database), os autores tentaram identificar ensaios clínicos randomizados (ECRs), quasi-randomizados e não randomizados, estudos de coorte e estudos caso-controle, relacionados à avaliação de quaisquer desfechos clínicos, laboratoriais e de imagem, decorrentes do uso do remdesivir. Foi informado que, na ausência destes desenhos, seriam considerados também estudos clínicos de fase 2 (coorte única experimental -sem grupo controle) ou séries de casos. Aplicando-se os critérios de inclusão definidos pelos autores, 699 referências foram encontradas, e após eliminação de duplicatas e de referências fora do escopo, 16 tiveram seus textos completos avaliados; 5 referências foram excluídas com justificativas, e, dos 11 estudos incluídos, 3 possuiam dados completos disponíveis, enquanto que 8 estudos ainda se encontravam em andamento, até a data das buscas realizadas nessa revisão (27/05/2020). Como resultado das análises desses estudos finalizados, os autores informaram que foram identificados 2 ECRs com qualidade metodológica boa a moderada, comparando remdesivir versus placebo, e um ECR com qualidade baixa comparando diferentes esquemas de administração de remdesivir. Como conclusão, os autores informam que, com uma certeza baixa a moderada no conjunto final das evidências, esta revisão sistemática não identificou benefício do remdesivir na redução do tempo de ventilação mecânica, oxigenoterapia, hospitalização e na mortalidade de pacientes com COVID-19. Em relação à segurança, foi relatado que o remdesivir não se associou a maior risco de eventos adversos. As estimativas relacionadas à melhora/recuperação clínica foram divergentes entre os estudos incluídos. Os dados preliminares comparando o uso de remdesivir por cinco e dez dias não mostraram diferença entre esses dois esquemas de tratamento para nenhum dos desfechos de eficácia avaliados ou na mortalidade após 14 dias de acompanhamento dos pacientes.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*,15/16 critérios foram atendidos. Não há declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, nem justificativas para possível desvio significativo do protocolo. Por fim, conforme alertados pelos próprios autores, ressalta-se que o conjunto final dessas evidências são de certeza baixa a moderada, ou seja, resultados de novos estudos podem modificar as estimativas atuais apresentadas nesta revisão sistemática.

TROMBOPROFILAXIA

COORTE RETROSPECTIVA \ *FRANÇA*

A coagulopatia é frequentemente reportada, bem como o aumento da concentração de D-dímeros no quadro clínico de pacientes com a COVID-19. Diante disto, a Sociedade de trombose e homeostase recomenda a tromboprofilaxia farmacológica sistemática em pacientes hospitalizados com a COVID-19. O objetivo deste estudo foi determinar a frequência e identificar fatores preditivos de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes que estavam recebendo tromboprofilaxia de forma adequada e foram hospitalizados com a COVID-19. A tromboprofilaxia foi considerada adequada quando implementada dentro de 24 horas da admissão hospitalar, incluindo administração diária de enoxaparina com peso adequado, seguindo as recomendações institucionais (40 mg/dia para IMC < 30 kg/m2, 60 mg/dia para IMC de 30 a 40 kg/m2 e 40 mg duas vezes ao dia para IMC > 40 kg/m2) e seguida por toda a hospitalização. Um coorte retrospectiva de 133 participantes foi avaliada e 71 pacientes atenderam aos critérios de elegibilidade. Dos 71 pacientes, 16 desenvolveram TEV (22,5%) e 7 desenvolveram embolia pulmonar (EP) (10%), apesar da tromboprofilaxia adequada. D-dímeros na linha de base foram significativamente maiores em pacientes com trombose venosa profunda (TVP) ($p < 0,001$). A demografia, as comorbidades, as manifestações clínicas da doença, o escore de gravidade e outros parâmetros biológicos, incluindo marcadores inflamatórios, foram semelhantes nos pacientes com e sem TEV. A concentração de D- dímero na admissão hospitalar, disponível sobre 65 dos 71 pacientes, foi significativamente maior nos pacientes que desenvolveram tromboembolismo venoso durante a hospitalização (mediana: 1,63 µg/ml *vs.* 0,63 µg/ml, $p = 0,0021$). O valor preditivo negativo do nível de D-dímero basal < 1,0 µg/ml foi de 90% para TEV, 98% para EP. O monitoramento de D-dímeros em pacientes hospitalizados poderia melhorar a estimativa de risco para eventos tromboembólicos. Neste estudo, não foi encontrada a correlação entre os níveis de fibrinogênio e D-dímero. Na admissão, o dímero D < 1,0 µg/ml tem um excelente valor preditivo negativo para tromboembolismo venoso, enquanto o risco de eventos tromboembólicos é notavelmente alto em pacientes com concentração de dímero D ≥ 3,0 µg/ml. Os autores sugerem que a tromboprofilaxia padrão ainda possui um alto risco de tromboembolismo venoso, inclusive pulmonar, portanto essa profilaxia se configura como insuficiente em pacientes internados com COVID-19, mesmo que não exijam cuidados intensivos iniciais. Os autores reiteram que a tromboprofilaxia, com a administração de altas doses de heparina guiada pelas variações de concentrações de D-dímero, deve ser avaliada em estudos prospectivos mais robustos.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 08/11 critérios foram atendidos e 2/11 critérios não foram aplicáveis. Estudo bem conduzido com uma coorte retrospectiva e com avaliação dos critérios de elegibilidade de forma consecutiva. A triagem para o desfecho de TVP foi realizada de forma sistemática. A coorte de pacientes advém de dois centros de saúde com tamanho de amostra limitado e, assim, há um risco de viés de seleção dos participantes da pesquisa. Os autores não descrevem potenciais fatores de confusão, bem como as medidas de avaliação dos desfechos, visto que são amostras de centros diferentes.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA E LOPINAVIR/RITONAVIR

CASO-CONTROLE \ *FRANÇA*

Neste estudo de caso-controle, 45 pacientes foram avaliados, sendo: 17 recebendo a combinação de hidroxicloroquina (HCQ) 600 mg e azitromicina (AZ) 500 mg, no primeiro dia, seguido de 250 mg nos próximos dias; 13 recebendo lopinavir/ritonavir (Lop/r) 800 mg por dia; e, 15 não receberam nenhum tratamento antiviral (controles). Os pesquisadores avaliaram a remissão viral em dois momentos: no sexto dia após o início do tratamento e no sexto dia após o início dos sintomas respiratórios graves (SRG). A PCR nasofaríngea negativa para SARS-CoV-2 no dia 6 após o início do tratamento foi observada em 5 (38%) pacientes do grupo Lop/r em comparação com 3 (18%) pacientes do grupo HCQ+AZ e 2 (20%) do grupo controle (p = 0,39). No sexto dia de tratamento após o início dos SRG, a PCR foi negativa em apenas 9 pacientes, 5 do grupo Lop/r, 2 do grupo HCQ+AZ e 2 do grupo controle. Uma terceira análise foi realizada pelos autores, dessa vez levando em conta apenas os pacientes que receberam tratamento antiviral nos 5 dias após o início dos sintomas da COVID-19, no qual nenhum deles (0/7) apresentou PCR negativo 6 dias após o início do tratamento no grupo HCQ+AZ, em comparação com 3/7 (43%) no grupo Lop/r (p = 0,05). O último acompanhamento realizado 38 ± 7 dias após o início do tratamento revelou que 37 pacientes ainda estavam vivos (82%), 12 (92%) no grupo Lop/r, 15 (88%) no grupo HCQ+AZ e 10 (67%) no grupo controle. No momento da publicação do estudo, dez pacientes ainda estavam na UTI, 6 (35%) do grupo HCQ+AZ e 4 (31%) do grupo Lop/r. Os autores sugerem que enquanto grandes ensaios clínicos controlados não estejam disponíveis, que os médicos levem em consideração o custo-benefício dessas terapias no tratamento de pacientes com COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, o estudo atendeu 7/10 critérios. Os autores não mencionam fatores de confusão e o tempo de avaliação dos pacientes foi relativamente curto.

ARBIDOL (UMIFENOVIR)

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva para avaliar o potencial da profilaxia pós-exposição (PEP) com Arbidol (umifenovir) na redução da transmissão de SARS-CoV-2 em duas coortes: familiares e profissionais de saúde. Na primeira coorte, 27 famílias tiveram um caso primário confirmado de COVID-19, os quais eram casos leves no momento da visita. Os membros da família moravam no mesmo apartamento e mantinham contato sem vigilância antes que o caso primário desenvolvesse sintomas. Após a confirmação do caso primário, os familiares procuraram atendimento médico. A segunda coorte foi composta por 124 profissionais de saúde, inicialmente expostos a um grupo de colegas com COVID-19 sem proteção respiratória padrão. A partir de 27 famílias que tiveram um caso primário de COVID-19 e coletou-se dados de 66 membros da família,

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

dentre eles, 45 de 52 membros de 22 famílias tomaram Arbidol e 14 membros de 5 famílias não. Coletivamente, 45 membros usaram Arbidol como PEP e 1 foi infectado, enquanto 21 membros não usaram Arbidol e 12 foram infectados. A análise univariada não mostrou diferenças significativas em gênero (p = 0,252), idade (p = 0,628), comorbidades crônicas (p = 0,659) ou distribuição de adultos e crianças (p = 0,057) entre o grupo Arbidol e o grupo não Arbidol. Ademais, analisou-se dados de 124 profissionais de saúde, dos quais 55 receberam Arbidol como PEP e 1 foi infectado, enquanto 69 não usaram Arbidol e 7 foram infectados. Houve diferença significativa na distribuição por sexo (p = 0,002), profissão (médico ou enfermeiro) (p < 0,001) e local de trabalho (p < 0,001) entre o grupo Arbidol e o grupo não Arbidol. Apenas 1 em cada 13 membros de família confirmados para COVID-19 tomou Arbidol e apenas 1 em cada 8 profissionais de saúde para COVID-19 tomou Arbidol. A regressão de Cox demonstrou que o Arbidol era um fator protetor contra a infecção por SARS-CoV-2 [HR = 0,025, IC 95%: 0,003 a 0,209, p = 0,0006 nos membros de família e HR = 0,056, IC 95%: 0,005 a 0,662, p = 0,0221 em trabalhadores da saúde] após ajuste por gênero, idade, local de trabalho, ocupação e condição física básica. Os autores concluem que a associação entre Arbidol como PEP e a prevenção da transmissão de COVID-19 é significativa. Portanto, é necessário um estudo prospectivo em larga escala e/ou estudo controlado randomizado para validar o uso de Arbidol na profilaxia pós-exposição.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5 de 11 critérios foram atendidos. Os grupos de profissionais de saúde que receberam e não receberam arbidol eram diferentes. A forma de medir a exposição não foi adequada, pois não havia medidas de adesão ao tratamento. Os grupos expostos e não expostos não foram testados para COVID-19 antes da intervenção. O tempo de seguimento foi de até 10 dias, o que é insuficiente para mensurar infecção por SARS-CoV-2. Não está claro no relato se o seguimento de participantes foi completo e quais estratégias seriam empregadas em caso de perda de seguimento.

HEPARINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *REINO UNIDO E ESPANHA*

Estudo que relata os eventos trombóticos em diferentes tecidos, que possuem achados consistentes com a clínica, exames laboratoriais, de imagens (com anormalidades na perfusão dos pulmões) e evidências patológicas em pacientes com a COVID-19. Diante desses achados, os médicos prescrevem heparina a fim de prevenir ou tratar coagulopatias associadas à infecção pelo SARS-CoV-2. O objetivo deste estudo é investigar a associação entre o uso da heparina e a mortalidade em pacientes hospitalizados e diagnosticados com a COVID-19. Os dados dos pacientes foram coletados retrospectivamente e são provenientes de dezessete hospitais espanhóis. Além da heparina, os pacientes também receberam hidroxicloroquina, azitromicina, esteroides, tocilizumabe, lopinavir/ritonavir e oseltamivir. Essas medicações foram utilizadas em diversas preparações, dose e frequência, não sendo possível verificar essas informações nos registros. Foram

coletados dados de 2075 pacientes, com idade média de 67,57 anos. No momento da coleta dos dados, 301 pacientes haviam morrido, 1.447 haviam recebido alta hospitalar, 201 ainda estavam internados e 126 haviam sido transferidos para hospitais não incluídos no estudo. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 8 (IQR 5 – 12) dias. Os pacientes tratados com heparina tinham idade mais avançada do que aqueles que não a receberam ($p < 0{,}001$). A heparina foi associada a menor mortalidade quando o modelo foi ajustado para idade e sexo, com OR = 0,55 (IC95%: 0,37 – 0,82; $p = 0{,}003$). Essa associação permanece significativa quando a saturação de oxigênio (< 90%) e a temperatura (> 37 °C) foram incluídas ao modelo, com OR = 0,54 (IC95%: 0,36 – 0,82; $p = 0{,}003$), e também quando a terapia concomitante foi incluída como covariável, sendo OR = 0,42 (IC95%: 0,26 – 0,66; $p < 0{,}001$). Os autores concluem que a heparina foi associada a uma baixa mortalidade nos pacientes hospitalizados com COVID-19 avaliados no seu estudo. São necessários estudos experimentais controlados randomizados a fim de complementar esses achados observacionais e avaliar a associação causal da heparina em diferentes regimes terapêuticos e resultados clínicos.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 07/08 critérios foram atendidos. Os autores coletaram dados de pacientes de 17 hospitais da Espanha e os critérios de elegibilidade não estavam claramente descritos. Os pacientes não foram randomizados e a diferença no resultado pode ser explicada por outros fatores além do uso de heparina. Os autores descrevem que a observação de um grande número de pacientes não selecionado e as análises de sensibilidade realizadas são pontos fortes deste estudo. No entanto, possíveis fatores de confusão residuais e a inabilidade de contorná-los estão presentes em pesquisas observacionais.

NAFAMOSTAT

RELATO DE CASOS \ *COREIA DO SUL*

Os autores trazem três relatos de casos de pacientes com idade superior a 65 anos, doenças subjacentes e com progressão da pneumonia. Esses pacientes, na admissão hospitalar, foram diagnosticados com COVID-19 a partir de exames laboratoriais, clínicos e imagens pulmonares, com infiltrações e achados de opacidade em vidro fosco. Administrou-se nestes pacientes antivirais, tais como: lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina. Também fizeram uso de *camostat* por 4 dias após o uso de nafamostat. Na presença da progressão da doença, demonstradas principalmente pelas mensurações sequenciais de proteína C reativa e o suporte de oxigênio requerido, administrou-se nafamostat (Dose entre: 0,06 ~ 0,2mg/Kg/hora) nesses pacientes. Nafamostat é um inibidor da serina protease e age impedindo a fusão do envelope do vírus com as membranas da superfície da célula hospedeira, que é o primeiro passo na infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Após administração deste medicamento nos três pacientes, observou-se melhora nos achados laboratoriais na concentração de proteína C reativa, no quadro clínico e nos exames de imagens de ambos os pulmões. Todos os pacientes foram submetidos ao exame de RT-PCR antes da alta hospitalar e demonstraram resultados negativos para infecção por SARS-CoV-2. Nenhum evento adverso foi associado ao uso de nafamostat.

De acordo com os autores, o nafamostat pode impedir a progressão da doença, na via do complemento, bloquear a coagulação intravascular disseminada e impedir a invasão do vírus, inibindo a ligação mesmo à membrana celular. Desta forma, ele atua como antiviral e anti-inflamatório na COVID-19. Embora esses achados demonstrem uma melhora clínica dos pacientes após o uso de nafamostat, eles devem ser confirmados em estudos clínicos randomizados e controlados.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram atendidos. Os autores não descrevem claramente sobre os dados demográficos dos pacientes. Relatam, de maneira adequada, a evolução nos achados clínicos e laboratoriais durante o período da internação. Apesar de trazerem resultados de melhora clínica nos pacientes pelo uso de nafamostat, relatos de caso não produzem evidências robustas que possam orientar a tomada de decisão

METILPREDNISOLONA

SÉRIE DE CASOS \ *CHINA*

Neste estudo, os autores avaliaram 101 pacientes diagnosticados com COVID-19, no qual 26 estavam em estado crítico. Dentre os 26, 15 apresentaram critérios pré-definidos para tratamento com metilprednisolona. Esses pacientes receberam de 40 a 500 mg da pulsoterapia de metilprednisolona, dependendo da gravidade, índice de oxigenação, progressão da doença, produção de fatores inflamatórios, peso corporal, idade e comorbidades. Após a primeira dose de metilprednisolona, a oxigenação de doze pacientes melhorou. No entanto, dois pacientes precisaram de uma segunda dose e um paciente necessitou de uma terceira dose para se recuperar. Os pacientes que receberam metilprednisolona não apresentaram diferença significativa, em relação à função pulmonar, quando comparados à pacientes que não receberam esta terapia. A conversão negativa de SARS-CoV-2 foram de 10 ± 5 dias e 10 ± 8 em pacientes com e sem terapia com metilprednisolona, respectivamente, e não houve diferença estatística. Nenhum evento adverso foi notado durante o acompanhamento dos pacientes. Segundo os autores, a aplicação oportuna e apropriada de metilprednisolona pode ser benéfica no tratamento de pacientes com COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 9/10 critérios foram contemplados. Os autores não mencionaram quais testes estatísticos foram realizados. Além disso, alguns dos pacientes admitidos no estudo foram selecionados para integrar um grupo controle que foi comparado ao grupo que recebeu tratamento com metilprednisiolona. No entanto, os autores não mencionam como esses pacientes foram selecionados e se foram tratados com outra terapia.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Ainda não se sabe se o tocilizumabe (inibidor de IL-6) pode beneficiar transplantes de órgãos e tecidos, no que se refere à supressão imunológica. Assim, o estudo apresenta cinco casos de pacientes transplantados (dois renais, um hepático, um pulmonar e um facial) com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) relacionada à SARS-CoV-2, tratados com tocilizumabe. Os pacientes apresentaram a forma grave da COVID-19, além de múltiplas comorbidades, necessitando de ventilação mecânica. Foram tratados com dose única (400 mg) de tocilizumabe logo após a intubação (quatro deles dentro das primeiras 24h da ventilação mecânica e um dentro de 48h). Melhorias nos quadros clínicos dos pacientes foram observadas, principalmente nos marcadores inflamatórios. De 3 a 5 dias após a administração do inibidor de IL-6, houve declínio da concentração da PCR (proteína C reativa) em todos os casos. As informações sobre as concentrações de IL-6 basais de todos os 5 pacientes não estavam disponíveis, somente de três deles. Nestes casos, essas concentrações apresentavam valores amplamente diferentes, sendo que em dois deles eram relativamente baixas. Quatro dos cinco participantes (80%) sobreviveram à doença grave em comparação com 67% dos transplantados com diagnóstico de COVID-19 e em ventilação mecânica que não receberam tocilizumabe no serviço regional. No entanto, não foi possível esclarecer como o medicamento afetou, especificamente, o curso clínico de cada caso deste estudo. É importante ressaltar que não houve efeitos colaterais imediatos relacionados à droga (aumento de enzimas hepáticas, leucopenia ou trombocitopenia), embora dois pacientes tenham desenvolvido três infecções bacterianas comprovadas, duas semanas após a administração. Além disso, o impacto do tocilizumabe na depuração viral de SARS-CoV2 requer atenção especial, pois quatro dos cinco pacientes apresentaram RNA detectável após 22 dias de infecção. O tocilizumabe oferece alguma proteção contra a rejeição, levantando questão sobre a necessidade de reduções dos imunossupressores de uso padrão para prevenir infecções e toxicidades dos inibidores da calcineurina. Em resumo, os autores concluem que o tocilizumabe pode ser usado, não apresentando toxicidade direta, em pacientes transplantados com COVID-19, logo após o início da ventilação mecânica, independentemente do tipo de órgão transplantado.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 07/08 critérios foram atendidos. As características demográficas dos pacientes foram apropriadamente descritas no artigo, assim como o método utilizado para confirmação da infecção por SARS-CoV-2, a descrição sobre a intervenção (tocilizumabe) e os imunossupressores utilizados por cada paciente, as condições clínicas antes/pós-intervenção e eventos adversos. Há ausência de dados basais para desfechos importantes de alguns pacientes como a concentração de IL-6.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ MONTENEGRO

Homem de 52 anos, com diagnóstico de pneumonia bilateral por SARS-CoV-2, confirmado por RT-PCR. Doze dias após a internação, a tomografia mostrou opacidades em vidro fosco e consolidação da pneumonia bilateral, necessitando de ventilação mecânica. Foi tratado com cloroquina 500 mg duas vezes ao dia (iniciada nos primeiros 12 dias antes da ida para a UTI); lopinavir/ritonavir 400/100mg 2x/dia (iniciado nos primeiros 12 dias antes da ida a UTI, e durante 3 dias na UTI); metilprednisolona (60-80 mg por dia durante todo o tratamento na UTI) e ceftriaxona e azitromicina (durante todo o tratamento). Seis dias após, houve piora do quadro clínico, apresentando aumento de proteína C reativa (PCR- 193mg/L), IL-6 (143pg/mL), fibrinogênio (6,1g/L), dímero D (7600ng/mL), diminuição da contagem de linfócitos (0,94 x109/L), aspartato aminotransferase (AST) na faixa de referência (30 UI/L), enquanto a alanina aminotransferase (ALT) levemente elevada (83 UI/L). Com diagnóstico de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), o paciente foi tratado com duas doses de tocilizumabe (TCZ) 400mg (8mg/kg), com intervalo de 12 horas entre as doses; continuando com ceftriaxona, azitromicina e metilprednisolona. Um dia após receber as doses de TCZ, apresentou lesão hepática aguda (AST: 1076 UI/L, ALT: 1541 UI/L), caracterizando provável hepatite medicamentosa por TCZ. Vários dias depois da administração de TCZ, houve melhora clínica com uma redução significativa nos níveis de reagentes de fase aguda (PCR, IL-6 e dímero D). Posteriormente, a condição do paciente piorou por pneumotórax bilateral e enfisema subcutâneo. O pneumotórax foi tratado com toracostomia por dreno. Dez dias após a administração de TCZ, os níveis de transaminases, PCR, IL-6 e dímero D se normalizaram. Até hoje, apesar da recuperação laboratorial e da cessação da SRIS, a condição do paciente ainda é crítica, devido aos problemas pulmonares. Em conclusão, este é o primeiro caso relatado de hepatite medicamentosa causado por TCZ em paciente com COVID-19. Contudo, foi informado que o TCZ apresentou um efeito terapêutico positivo e levou a melhorias nos parâmetros clínicos e laboratoriais associados à SRIS. Por fim, os autores informam que o monitoramento intensivo da função hepática é imprescindível em pacientes com COVID-19, devido ao uso frequente de muitos medicamentos potencialmente hepatotóxicos, especialmente o TCZ.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5/8 critérios foram atendidos. Apresentou apenas a idade como característica demográfica e, apesar de ter relatado a linha do tempo do histórico de possível local de infecção, não informou se o paciente tinha outras comorbidades. Além disso, declarou apenas a hepatite medicamentosa como evento adverso, sem mencionar se outros eventos ocorreram ou não.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA, HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

A hidroxicloroquina (HCQ) e a azitromicina (AZC) estão sendo administradas amplamente em pacientes com suspeita ou com diagnóstico confirmado de COVID-19. Ambos os medicamentos podem aumentar o risco de arritmias fatais associadas ao prolongamento do intervalo QT. Portanto, neste estudo, os autores avaliaram as práticas de prescrição desses medicamentos e o monitoramento do intervalo QTc em pacientes com suspeita ou com diagnóstico confirmado de COVID-19. Para tanto, uma série de casos de pacientes com esse perfil, tratados com HCQ, AZC, ou com combinação das duas medicações (HCQ+AZC) foram incluídos e avaliados nesse estudo. O intervalo QT inicial e pós-medicação (24 h) foi avaliado usando eletrocardiogramas (ECGs) de 12 derivações. O desfecho de interesse avaliado foi o prolongamento crítico do QTc, que foi definido como: a) QTc máximo ≥ 500 ms (se QRS < 120 ms) ou QTc ≥ 550 ms (se QRS ≥ 120 ms); e, b) aumento do QTc ≥ 60 ms. O escore de Tisdale e o índice de comorbidade Elixhauser foram calculados. Dos 490 pacientes com diagnóstico positivo ou suspeita de COVID-19, 314 (64%) receberam um ou ambos os medicamentos e 98 (73 com COVID-19 positivo, 25 com suspeita) atenderam aos critérios do estudo (idade 62 ± 17 anos, 61% masculino). AZC foi prescrita em 28% dos casos, HCQ em 10%, e ambas em 62%. O valor de QTc médio inicial foi de 448 ± 29 ms, aumentando para 459 ± 36 ms (p = 0,005) após o uso dos medicamentos. Um prolongamento significativo foi observado apenas em homens (18 ± 43 ms *vs.* -0,2 ± 28 ms em mulheres, *p* = 0,02). 12% dos pacientes atingiram prolongamento crítico do intervalo QTc. As alterações no QTc foram mais altas na combinação das medicações em comparação com qualquer um dos fármacos isolados, sendo maior quando comparada à AZC isolada (17 ± 39*vs.* 0,5 ± 40 ms, *p* = 0,07). Nenhum paciente apresentou síncope, torsades de pointes ou outras arritmias letais, durante ou após a administração do medicamento. Conclusões: No total, 12% dos pacientes manifestaram prolongamento crítico do QTc e a combinação causou maior prolongamento, quando comparada ao uso isolado de uma das duas medicações. Por fim, os autores alertam que o equilíbrio entre o benefício incerto e potencial risco desses medicamentos, ao tratar pacientes com COVID-19, deve ser cuidadosamente avaliado.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 07/10 critérios foram atendidos. Apesar dos autores terem definido que os casos seriam considerados confirmados quando diagnosticados pelo método de RT-PCR, observou-se que não relataram quais seriam os critérios estabelecidos para considerar os casos como suspeitos. Em adição, foi informado que todos os pacientes sob suspeita e confirmados, atendidos no serviço citado, foram incluídos, mas não está claro se foram de maneira consecutiva e se a inclusão foi completa.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *REINO UNIDO*

Trata-se do relato de caso de um paciente homem, de 54 anos, com leucemia mieloide crônica (LMC) e síndrome de liberação de citocinas (SLC) associada à COVID-19, tratado com tocilizumabe em um hospital geral. Apesar da adesão ao inibidor de tirosina quinase (TKi), o Imatinibe, o paciente compareceu ao serviço ambulatorial, apresentando LMC mal controlada e febre há três dias. Devido à fraca resposta hematológica, o imatinibe foi descontinuado. Uma busca por infecções foi realizada, incluindo o teste para COVID-19. Ele recebeu antibióticos orais e foi aconselhado o auto-isolamento, mas retornou à emergência 48h depois, com febre e falta de ar. O teste do antígeno confirmou a infecção por SARS-CoV-2. A radiografia de tórax na admissão demonstrou consolidação irregular bilateral, consistente com COVID-19 moderada. Recebeu terapia antiviral com Lopinavir/Ritonavir, no âmbito de um ensaio clínico (RECOVERY), e iniciou terapia com antibióticos intravenosos de amplo espectro. No 10º dia de sua doença, foi submetido a um angiograma pulmonar por tomografia computadorizada (CTPA) devido ao aumento das necessidades de oxigênio e elevada concentração de dímero-D. Não havia embolia pulmonar, mas pneumonia grave por COVID-19. Seu quadro continuou a piorar, com febre persistente e taquipneia. No 11º dia, necessitou de suporte ventilatório não invasivo (CPAP) e apresentou aumento nos níveis dos marcadores bioquímicos de hiperinflamação, com ferritina e PCR elevadas. No 12º dia do início dos sintomas, ele recebeu 600 mg de tocilizumabe (IV), de acordo com a posologia descrita no protocolo do ensaio RECOVERY. Os autores relatam que observaram uma rápida interrupção da febre e redução significativa dos marcadores inflamatórios, 24h após terapia com tocilizumabe. Também foi observada uma melhora consistente em suas necessidades de oxigênio e ele foi retirado do CPAP no 16º dia, com a descontinuação completa da oxigenoterapia suplementar no 19º dia de sua doença. Como conclusão, os autores defendem que o acesso a medicamentos como o tocilizumabe, por meio de programas de uso compassivo, têm o potencial de alterar o resultado de uma infecção grave por COVID-19 e impedir a admissão de pacientes na UTI.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 04/08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente não foram claramente descritas no artigo. O histórico do paciente antes do tratamento, sua condição clínica atual e as intervenções ou procedimentos de tratamento foram descritos de forma superficial. Não há informação sobre eventos adversos (danos) ou imprevistos decorrentes do tratamento com o tocilizumabe.

CLOROQUINA

RELATO DE CASO \ ISRAEL

Relato de caso de paciente, mulher de 84 anos com COVID-19 internada. Sua história médica inclui câncer de mama metastático, embolia pulmonar, hipertensão arterial e hipertrofia ventricular esquerda, livre de doenças cardíacas. Seus medicamentos incluíram bisoprolol, letrozol (medicamento para câncer de mama), memantina (medicamento usado no tratamento da doença de Alzheimer) e apixabana. Na admissão, ela não apresentava angústia respiratória, mas a radiografia de tórax revelou opacidades bilaterais. O eletrocardiograma (ECG) mostrava ritmo sinusal a 63 bpm, intervalo PR de 320 ms e complexo QRS estreito com pequenas ondas Q nas derivações inferiores. Os intervalos QT e QT corrigido (QTc) foram de 450 e 462 ms, respectivamente. Seus resultados laboratoriais foram positivos para SARS-CoV-2 (RT-PCR), linfopenia, concentração de proteína C-reativa de 14 mg/L. Seu escore de alerta precoce modificado com COVID-19 foi 3. No dia seguinte, sua saturação ambiente de oxigênio diminuiu para 93% e seu escore de alerta precoce modificado com COVID-19 foi atualizado para 5. Foi iniciado difosfato de cloroquina 500 mg duas vezes ao dia. Após 5 dias de tratamento, não houve alteração clínica significativa. Um ECG de acompanhamento mostrou ritmo sinusal de 47 bpm com um intervalo QT extremamente prolongado (intervalo QT 720 ms e intervalo QTc 627 ms). A cloroquina foi interrompida, bem como outros medicamentos conhecidos ou suspeitos de prolongamento do intervalo QT e/ou não essenciais, incluindo memantina e letrozol. O bisoprolol foi interrompido devido à bradicardia. Ela foi colocada sob monitor contínuo de ECG e recebeu suplementos orais de potássio. Seis horas depois, vários episódios de Torsardes de pointes (TdP), típico dependente de pausa, foram observados. A paciente permaneceu assintomática e orientada. Ela foi tratada com magnésio intravenoso, potássio e lidocaína. Além disso, o isoproterenol foi administrado por via intravenosa para aumentar a frequência cardíaca. Isso levou à resolução imediata das arritmias ventriculares. A infusão de isoproterenol foi descontinuada após 18 horas. A paciente permaneceu livre de arritmias. Os ECGs subsequentes mostraram normalização gradual do seu intervalo QT, e recebeu alta após duas semanas. Os autores concluem que médicos devem monitorar pacientes com COVID-19 ao tratá-los com cloroquina ou outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, com atenção especial para mulheres, pacientes com cardiopatia estrutural, intervalo QT inicial no ECG, uso concomitante de outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, anormalidades de potássio ou de magnésio e bradicardia.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. Como limitação, o estudo não explorou as características demográficas da paciente. Ademais, relatos de caso não fornecem evidências robustas para tomada de decisão. Por outro lado, ao considerar eventos adversos em pacientes idosos e com comorbidades, o estudo traz alerta relevante.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE IL-6

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ÍNDIA, COREIA E CHINA*

Trata-se de um artigo de opinião no qual os autores propõem o uso da terapia antagonista do receptor de IL6 para os pacientes com COVID-19. Os autores mencionam que dois anticorpos monoclonais humanizados estão em estudo clínico, o tocilizumabe e sarilumabe. No entanto, sugerem que pesquisadores e médicos devem procurar mais antagonistas dos receptores IL6 para a terapia de pessoas infectadas com SARS-CoV-2 e síndrome de tempestade de citocinas para melhorar as opções terapêuticas para a COVID-19[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers* 1/6 critérios foi atendido. Trata-se de um artigo muito breve e que menciona os possíveis benefícios do tratamento com tocilizumabe e sarilumabe que estão sendo testados em ensaios clínicos, porém não menciona os resultados desses ensaios ou justifica o por quê do uso de outros inibidores.

ENSAIOS CLÍNICOS

REVISÃO \ *CANADA*

Trata-se de um levantamento da base *clinicaltrials.gov* para identificar todos os ensaios clínicos registrados, investigando possíveis terapias para pacientes com COVID-19. Além disso, foi realizado um levantamento do interesse público nas várias terapias utilizando o Google Trends. Foi observado que houve 341 estudos intervencionistas e 208 diferentes terapias ativamente registradas em *clinictrials.gov*. O tamanho médio da amostra foi de 120 pacientes (intervalo 4- 6000), com 154 (45%) ensaios relatando um tamanho de amostra planejado de 100 pacientes ou menos. Houve uma forte correlação positiva (r = 0,76, p = 0,01) entre o número de ensaios clínicos registrados e o interesse público nas dez principais terapias propostas. Após o aumento do interesse público, o número médio de novos estudos aumentou dez vezes em relação às terapias antimaláricas. Os autores concluem que o tamanho da amostral é relativamente pequeno e o número de ensaios independentes que investigam terapias semelhantes são preocupantes. Além disso, apontam que os recursos podem não estar sendo alocados com base no mérito científico e podem ser direcionados pela consciência e especulação pública.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Os autores classificam esse estudo como uma revisão sistemática, porém trata-se de um levantamento não sistemático de ensaios clínicos em andamento. Dessa forma, não há ferramentas para avaliação deste tipo de estudo. Apesar de não trazer informações de tratamento e resultados dos ensaios clínicos em andamento, os autores apontam que a escolha de tratamentos para serem avaliados por estudos clínicos está diretamente influenciada por critérios não-científicos. Essa discussão é válida e deve ser considerada para avaliação de opções terapêuticas e a condução de ensaios clínicos, cuja premissa deveria ser baseada no mérito científico.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ FRANÇA

Neste artigo, os autores discutem as evidências científicas disponíveis relacionadas ao uso terapêutico da cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) no combate à Covid-19. Por meio de uma revisão bibliográfica, apresentam resultados de estudos que descrevem as indicações terapêuticas desses fármacos e seus possíveis mecanismos de ação contra o SARS CoV-2. Dados de estudo *in vitro* e *in vivo*, onde a atividade antiviral da CQ e HCQ foi avaliada em outros tipos de infecções virais, como influenza, hepatite e chikungunya, também foram apresentados. Em seguida, os autores discutem os primeiros dados clínicos obtidos a partir do uso empírico da CQ e HCQ em pacientes com COVID-19, e relatam as limitações dos ensaios pioneiros amplamente conduzidos com esses fármacos, desde o início da pandemia. Atenção especial foi dada aos dados de segurança da CQ e HCQ e a monitorização dos eventos adversos durante a terapia com esses medicamentos. Discutem ainda sobre o impacto que o uso maciço de HCQ pode ter sobre a condução de ensaios clínicos de alta qualidade. Em relação à segurança, os autores destacaram que reações adversas graves da HCQ já foram relatadas em pacientes com COVID-19, especialmente quando combinada com azitromicina. Neste sentido, alertam que, na pendência de resultados mais robustos, a falta de evidência de um possível benefício deve ser ponderada em relação às reações adversa conhecidas da CQ e HCQ, que podem ser potencializadas em pacientes com COVID-19. Ressaltam que, embora relativamente seguros em doses terapêuticas e por um curto período de tempo, estes medicamentos possuem um índice terapêutico estreito, o que requer monitorizações cardíaca e terapêutica regulares. Como conclusão, os autores informam que, a despeito das atividades antivirais *in vitro* observadas, até meados de maio de 2020, os dados clínicos disponíveis não suportam qualquer eficácia desses medicamentos em pacientes com COVID-19. Vários ensaios clínicos randomizados e de boa qualidade ainda estão em andamento. Sendo assim, os autores defendem que é essencial poder incluir pacientes nesses estudos rapidamente, a fim de obter dados confiáveis sobre a eficácia desse medicamentos contra a COVID-19. Contudo, alertam que a polêmica midiática em torno desses fármacos alimentaram a implementação de centenas de estudos de baixa qualidade, ocasionando desperdício de recursos, financeiros e humanos, além de atrasar a condução de ensaios clínicos mais rigorosos.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, considera-se que as referências apresentadas nesta revisão são coerentes com as discussões conduzidas pelos autores. Contudo, foi observado que, a despeito da vasta bibliografia exibida, não há informação sobre a metodologia utilizada para selecionar os artigos incluídos nessa revisão (bases de dados, palavras-chave, critérios de inclusão, etc.).

REFERÊNCIAS

1. Riera R, Pacheco RL, Latorraca COC, Fontes LE, Martimbianco ALC. **Remdesivir para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)**. Revisão sistemática. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/02/remdesivir-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistematica2. [acessado 02/06/2020]
2. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, *et al.* **Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors**. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32451823
3. Hraiech S, Bourenne J, Kuteifan K, Helms J, Carvelli J, Gainnier M, *et al.* **Lack of viral clearance by the combination of hydroxychloroquine and azithromycin or lopinavir and ritonavir in SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome**. Ann. Intensive Care (2020) 10:63. Doi: https://doi.org/10.1186/s13613-020-00678-4
4. Zhang J, Wang W, Peng B, Peng W, Zhang Y, Wang Y, *et al.* **Potential of Arbidol for Post-exposure Prophylaxis of COVID-19 Transmission — A Preliminary Report of a Retrospective Cohort Study**. Curr Med Sci [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s11596-020-2203-3
5. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. **The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19**. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2020;(0123456789):1 – 4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32476080
6. Jang S, Rhee J-Y. **Three cases of treatment with Nafamostat in elderly patients with COVID-19 pneumonia who need oxygen therapy**. Int J Infect Dis [Internet]. 2020; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32470602%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7250091
7. Liu J, Zheng X, Huang Y, Shan H, Huang J. **Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19**. Journal of Allergy and Clinical Immunology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.021.
8. Morillas JA, Marco Canosa F, Srinivas P, Asadi T, Calabrese C, Rajendram P, *et al.* **Tocilizumab therapy in five solid and composite tissue transplant recipients with early ARDS due to SARS-CoV-2**. Am J Transplant. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1111/ajt.16080
9. Muhović D, Bojović J, Bulatović, A, Ratković M, Lazović R, Smolović B. **First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19**. Liver Int. 00, 1 – 5, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1111/liv.14516
10. Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M, *et al.* **Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring**. J Am Heart Assoc. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20075671
11. Ranger A, *et al.* **Interleukin-6 Blockade Treatment for COVID-19 associated Cytokine Release Syndrome in a Patient with Poorly Controlled Chronic Myeloid Leukaemia**. British Journal of Haematology. https://doi.org/10.1111/bjh.16901
12. Szekely Y, Lichter Y, Shrkihe BA, Bruck H, Oster HS, Viskin S. **Chloroquine-induced torsades de pointes in a patient with coronavirus disease 2019**. Hear Rhythm [Internet]. 2020 Jun 2; Available from: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.04.046

13. Chakraborty C, Sharma AR, Bhattacharya M, Sharma G, Lee SS, Agoramoorthy G. **COVID-19: Consider IL6 receptor antagonist for the therapy of cytokine storm syndrome in SARS-CoV-2 infected patients**. J Med Virol. 2020 May 28. doi: 10.1002/jmv.26078. Online ahead of print.
14. Gazendam A, Nucci N, Ekhtiari S, Gohal C, Zhu M, Payne A, Bhandari M. **Trials and tribulations: so many potential treatments, so few answers**. Int Orthop. 2020 May 24:1-5. doi: 10.1007/s00264-020-04625-7. Online ahead of print
15. Roustit M, Guilhaumou R, Molimard M, *et al.* **Chloroquine and hydroxychloroquine in the management of COVID-19: Much kerfuffle but little evidence**. Therapies (2020), https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.010
16. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 1: página 1-página 50

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (3 de junho de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 02/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04412486/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Recrutando	02/06/2020	Gailen D. Marshall Jr., MD PhD; University of Mississippi Medical Center
2	NCT04412668/ EUA	Imunomodulador	ATYR1923 1 mg/kg; ATYR1923 3 mg/kg	Placebo	Recrutando	02/06/2020	aTyr Pharma, Inc.
3	NCT04412252/ País não declarado	Produto biológico	Tofacitinibe	Placebo	Ainda não recrutando	02/06/2020	Pfizer
4	NCT04412538/ China	Imunoterapia	Vacina SARS-CoV-2 inativada em escalonamento de doses e diferentes esquemas	Placebo	Recrutando	02/06/2020	Chinese Academy of Medical Sciences; West China Second University Hospital; Yunnan Center for Disease Control and Prevention
5	NCT04411680/ País não declarado	Imunoestimulador	Sargramostim (fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos recombinantes)	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	02/06/2020	Partner Therapeutics, Inc.
6	NCT04412785/ EUA	Imunossupressor	Ciclosporina	Sem comparador	Ainda não recrutando	02/06/2020	University of Pennsylvania
7	NCT04412772/ EUA	Anti-inflamatório antirreumático	Tocilizumabe	Placebo	Recrutando	02/06/2020	Queen's Medical Centre
8	NCT04411628/ EUA	Produto biológico	LY3819253	Placebo	Recrutando	02/06/2020	Eli Lilly and Company; AbCellera Biologics Inc.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 02/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
9	NCT04411433/ Turquia	Antiviral; Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples	Favipiravir em duas doses; Favipiravir + Hidroxicloroquina; Favipiravir + Azitromicina;	Hidroxicloroquina; Hidroxicloroquina + Azitromicina	Recrutando	02/06/2020	Ministry of Health, Turkey; Hacettepe University, Faculty of Medicine; Prof. Dr. Cemil Tascıoglu Education and Research Hospital Organization; Umraniye Education and Research Hospital; SB Istanbul Education and Research Hospital; Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey; Tepecik Training and Research Hospital; Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine; Ankara University; Ankara City Hospital Bilkent; Ankara Training and Research Hospital; Ege University Hospital (Application and Research Center); Kocaeli Derince Education and Research Hospital; Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine; Kayseri City Hospital
10	NCT04411667/ EUA	Imunoterapia	Octagam (Imunoglobulina humana)	Tratamento padrão	Recrutando	02/06/2020	George Sakoulas, MD; Octapharma; Sharp HealthCare

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 02/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
11	NCT04412291/ Suécia	Antirreumático; Anti-inflamatório antirreumático	Anakinra; Tocilizumabe	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	02/06/2020	Jon Lampa; Karolinska University Hospital; Karolinska Institutet
12	NCT04412057/ País não declarado	Imunomodulador	CERC-002	Placebo	Ainda não recrutando	02/06/2020	Aevi Genomic Medicine, LLC, a Cerecor company; Cerecor Inc
13	NCT04411602/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Recrutando	02/06/2020	Ascension South East Michigan
14	NCT04411446/ Argentina	Suplemento de dieta	Vitamina D	Placebo	Ainda não recrutando	02/06/2020	Vitamin D Study Group; Ag Nac Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
74	30/05/2020	Avaliação da função pulmonar, mecânica respiratória e trocas gasosas em pacientes anestesiados sob ventilação mecânica: validação do sistema de ventilação VF2020 para pacientes com COVID-19.	Universidade Federal de São Paulo
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	HOSPITAL SAO RAFAEL S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	06/01/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972